


Suplemento de ciencias de **Página/12**
Año 14 / N° 739 | 26 . 04 . 2003

EL DESCUBRIMIENTO DE LA ESTRUCTURA DEL ACIDO DESOXIRRIBONUCLEICO

**Ayer se cumplieron 50 años de la publicación de uno de los *papers* más célebres de la ciencia del siglo XX sin el cual no hubieran existido los avances genéticos ni biotecnológicos. Con un título apenas descriptivo ("La estructura molecular de los ácidos nucleicos"), la obra del físico inglés Francis Crick y el bioquímico norteamericano James Watson provocó su propia revolución al trasladar el eje central de las investigaciones científicas de la física a la biología. *Futuro* dedica íntegramente esta edición a celebrar la gran hazaña y a contar entretelones y consecuencias del brevísimo –y consagratorio– artículo de *Nature.***

# Medio siglo de ADN

## EL CAMINO HACIA EL ADN





EL QUIMICO PAULING BUSCO LA MOLECULA DE LA HERENCIA, EN LA MISMA EPOCA EN QUE WATSON Y CRICK. MENDEL, EN EL SIGLO XIX, HABIA DESCUBIERTO LAS LEYES DE LA HERENCIA.

**1865.** Georg Mendel presenta sus leyes de la herencia.
**1869.** El químico suizo Friedrich Miescher aísla en el núcleo celular una sustancia a la que llama "nucleína". Veinte años más tarde, se la rebautiza como "ácido nucleico". El bioquímico Albert Kossel investiga cuidadosamente el "ácido nucleico" y aísla cuatro bases: adenina, guanina, timinsa, citosina.
**1882.** Walther Flemming anuncia su descubrimiento de los cromosomas.
**1887.** Van Benedren descubre que cada especie tiene un número fijo de cromosomas.
**1900.** Hugo De Vries, Karl Erich Correns y Erich von Tschermak redescubren las leyes de Mendel.
**1902.** Walter Stanborough Sutton sugiere que los "factores hereditarios" de Mendel están ubicados en los cromosomas.
**1905.** Sutton, Johansen y Bateson acuñan la palabra "genes".
**1911.** Theodor Levene encuentra que los ácidos nucleicos contienen azúcar de dos tipos: ribosa y desoxirribosa. Se clasifica a los ácidos nucleicos como ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN).
**Años 40:** era notable que la cantidad de ADN en las células del organismo era constante, salvo en los espermatozoides y óvulos, que contenían la mitad.
**1944.** Oswald Avery identifica al ADN como el principio portador de la herencia.
**1953.** Crick y Watson descifran la estructura del ADN.

POR LEONARDO MOLEDO
Y FEDERICO KUKSO

Muchas son las siglas que el ciudadano común y corriente está acostumbrado a identificar y decodificar: FMI, BID, DGI, IVA, CER (debido a los avatares socieconómicos del país); otras parecen existir desde siempre (aunque desde ya, no es así): EE.UU., ONU, OTAN, UK, OEA, y en fin, algunas desaparecieron: URSS. Pero hay una en particular, vaciada de cualquier connotación política, cuya estructura en forma de doble hélice se volvió, desde la década del 50 para acá, un icono no sólo científico sino también cultural: el ADN (ácido desoxirribonucleico).

A decir verdad, el ADN y su estructura en forma de doble hélice siempre existieron (mejor dicho, siempre desde que existe lo que se considera "vida"), aunque lo que se desconocía hace cincuenta años era la precisa disposición espacial de la cadena de las nucleótidos (azúcares y bases) y fosfatos que la componen. En verdad, el interés por encontrar este *Santo Grial* de la biología no se saciaba sólo con el descubrimiento de la forma del ADN *per se*, sino con encontrar las respuestas a los interrogantes que esta misma forma encierra: cómo se guarda la información genética y cómo se transmiten estos datos de padres a hijos.

En realidad, el misterio de la herencia fue una persecución que duró casi cien años, desde Mendel (ver recuadro) pasando por las décadas en



LA FOTO MAS FAMOSA DE WATSON Y CRICK CON

que se pensó que residía en las proteínas, has el 25 de abril de 1953 cuando el físico ing Francis Crick (devenido biólogo) y el bioqu mico estadounidense James Watson dieron conocer al mundo la estructura del ADN en u breve y lacónico *paper* –apenas novecientas p labras, muchas de las cuales pueden leerse en contratapa de esta entrega de **Futuro**– public do en la revista *Nature*. El ADN de Watson Crick, que estaban persiguiendo varios labor torios del mundo, tenía la forma de una dob hélice, como una escalera enrollada sobre su e de la que cuelgan en forma de escalones los n cleótidos (que sólo hay cuatro: adenina –A guanina –G–, timina –T– y citosina –C–, cu tro letras químicas que encierran el código de vida, de todos los seres vivos, desde las bacteri hasta los elefantes).

El trabajo de Watson y Crick puso en marc una revolución en la biología (y otras áreas c conocimiento) cuyos muy diversos frutos, des la utilización del código genético para identific a los hijos de los desaparecidos en la Argentin hasta el Proyecto Genoma Humano, o los deb tes sobre la clonación, su ética y sus implicanci están muy lejos de haberse cerrado. Y es que de cifrar la estructura del ADN significa haber a canzado un umbral básico y un nivel de gener lidad que ponen en cuestión (y en muchos cas obligan a redefinir) conceptos tan estructural como los de "vida" y ser "humano". Watson Crick tomaron al toro por las hélices y establ cieron un nuevo peldaño a partir del cual se con truye **toda** la biología.

### HISTORIA DE DOS HELICES

Como cualquier historia, la del ADN tiene sus vueltas helicoidales. En la tarde del sábado 28 de febrero de 1953, un grupo de parroquianos del bar The Eagle, de Cambridge (Reino Unido), asistieron al anuncio de una primicia mundial: "Hemos encontrado el secreto de la vida", gritó Francis Crick mientras entraba al establecimiento. De entre todos los presentes, Watson era el único que comprendía magnitud de tal declaración. Los demás sigui ron bebiendo su cerveza, cuyas levaduras, ca cien años atrás, habían dado una de las prime ras pistas sobre la existencia de la gran molécu la de la vida, que tiene la notable capacidad c replicarse.

Para dar con ese "secreto" (muy bien guard do, por cierto), Watson y Crick habían lucha do durante dos años con formas diversas y e tructuras posibles del ADN. Que si era una h lice, que si tres, que si dos, que si las bases est ban en el medio o en la periferia, que si se apa reaban bases iguales o complementarias... Am bos científicos se habían conocido en 1951 cuar do Watson, recién doctorado en Zoología, pa só de ser un aficionado de la observación de ave a interesarse por la genética y de la Universida

## DE LA CAIDA DE CONSTANTINOPLA AL ADN

POR HECTOR TORRES *

# El inicio de una nueva era

La humanidad se mueve históricamente fijando hitos. Uno de ellos es el derrumbe del Imperio Romano de Oriente con la caída de Constantinopla en poder de los turcos. La fecha en que ocurrió, el 29 de mayo de 1453, marcó la finalización de la Edad Media y el comienzo del Renacimiento. Artes y ciencias, venidas de la antigüedad y propiedad de muy pocos iban camino de incorporarse a la cultura de la sociedad en su totalidad.

Gunther Stent, genial microbiólogo y condiscípulo de Watson es quien señala que entre este histórico evento y la publicación por parte de James D. Watson y Francis Crick del trabajo sobre "La estructura molecular de los ácidos nucleicos" ("Molecular Structure of Nucleic Acids") median casi exactamente 500 años. Este trabajo se publicó en la revista *Nature* el 25 de abril de 1953. Por su significado –describe ni más ni menos que el modelo para la estructura de la molécula del ácido desoxiribonucleico (DNA en inglés o ADN en castellano)– la publicación fijó, para la humanidad en general y para el conocimiento científico en particular, un nuevo hito: la dilucidación de la estructura del material que constituye los genes. También marcó la maduración repentina de una nueva ciencia, la biología molecular. Desde entonces los genes y su material constitutivo dejaron de ser un misterio insondable.

### LAS BASES DE LA FELICIDAD

El modelo de Watson y Crick permitió por un lado explicar cómo, en sus dos cadenas dispuestas en sentido helicoidal y con sentidos opuestos, se incluye el contenido informativo de cada gen, escrito muy simplemente con cuatro letras (químicamente denominadas "bases"), A, T, C, y G. Como ambas cadenas forman una estructura estable a través de puentes entre una A en una cadena con una T en la otra y similarmente entre una G en una con una C en la otra, resulta que ambas son entre sí "complementarias". Esto es, de la secuencia de As, Ts, Gs y Cs de una es posible inferir la secuencia de la otra.

A partir de ello fue entonces posible entender el mecanismo básico de duplicación del ADN. Fenómeno conocido como "replicación" y que precede a la división de una célula en dos células hijas. En este proceso y en una doble cadena ("dúplex") de ADN paterno, cada cadena "paterna" sirve de molde para la síntesis de una cadena "hija". De tal manera, y como resultado de la replicación se generan dos dúplex hijos, cada uno portador de una cadena paterna y una cadena hija. Este modelo de réplicación, denominado "semiconservado" fue probado experimentalmente por Matthew Meselson y Franklin W. Stahl, cinco años después de la aparición del famoso *paper*.



El mecanismo enzimático que da lugar a la replicación de un dúplex es complejo y ha demandado varias décadas para su dilucidación. Aún hoy quedan puntos oscuros sin resolver. Previo a la síntesis de las cadenas "hijas", las dos cadenas "padres" deben separarse para ulteriormente desenrollarse. Finalmente ocurre la síntesis por adición sucesiva de "bases", siempre en la misma dirección. Como en todo dúplex de ADN las cadenas corren en sentidos opuestos, resulta que la síntesis de las cadenas hijas debe necesariamente operar también en sentido opuesto. Sorprendentemente esto motiva que en la replicación una de las cadenas se haga continuamente y sin solución de continuidad, mientras que para la otra la síntesis opere a "saltitos", generando fragmentos separados que luego necesariamente deben "ligarse".

### MUTACIONES

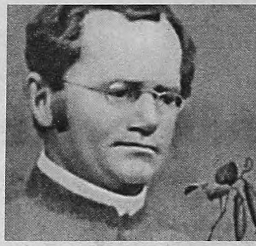
Otro de los puntos que el modelo pudo aclarar es la naturaleza de las mutaciones de los genes. Estas mutaciones pueden tener lugar en sitios del ADN sin importancia o pueden afectar drásticamente la actividad del producto de un gen, originando en el hombre, por ejemplo, enfermedades genéticas gravísimas o simplemente causando el cáncer.

¿Qué es una mutación? Es simplemente un cambio en la secuencia de bases del ADN. Por efecto de compuestos químicos cancerígenos o por el efecto de radiaciones (rayos X, radiactividad, etcétera), una base es cambiada por otra o pueden agregarse una o más bases o alternativamente pueden eliminarse una o más bases. Esto es precisamente lo que también ocurre en el cáncer. En los fumadores, los compuestos cancerígenos del humo del cigarrillo agreden permanentemente el endotelio de los bronquios causando mutaciones que si no son reparadas por las células terminan determinando la aparición de tumores malignos.

Hoy la historia continúa. El Proyecto Genoma Humano y la dilucidación completa de su estructura no sería posible sin la comprensión del Modelo de Watson y Crick. Un trabajo científico, publicado hace cincuenta años y de un contenido simplísimo, cambió de raíz la manera de ver a las ciencias de la vida. Una nueva era comenzó: la era del conocimiento científico a nivel de los pueblos. Fue como el comienzo del Renacimiento a partir de Constantinopla. Esperemos que esta nueva era también nos traiga la paz.

* *Biólogo molecular y director del INGEBI (Instituto de Investigación en Ingeniería Genética y Biología Molecular), Conicet y Facultad de Ciencias Exactas, UBA.*

## EL CAMINO HACIA EL ADN

EL QUIMICO PAULING BUSCO LA MOLECULA DE LA HERENCIA, EN LA MISMA EPOCA EN QUE WATSON Y CRICK. MENDEL, EN EL SIGLO XIX, HABIA DESCUBIERTO LAS LEYES DE LA HERENCIA.

**1865.** Georg Mendel presenta sus leyes de la herencia.

**1869.** El químico suizo Friedrich Miescher aísla en el núcleo celular una sustancia a la que llama "nucleína". Veinte años más tarde, se la rebautiza como "ácido nucleico". El bioquímico Albert Kossel investiga cuidadosamente el "ácido nucleico" y aísla cuatro bases: adenina, guanina, timinsa, citosina.

**1882.** Walther Flemming anuncia su descubrimiento de los cromosomas.

**1887.** Van Benedren descubre que cada especie tiene un número fijo de cromosomas.

**1900.** Hugo De Vries, Karl Erich Correns y Erich von Tschermak redescubren las leyes de Mendel.

**1902.** Walter Stanborough Sutton sugiere que los "factores hereditarios" de Mendel están ubicados en los cromosomas.

**1905.** Sutton, Johansen y Bateson acuñan la palabra "genes".

**1911.** Theodor Levene encuentra que los ácidos nucleicos contienen azúcar de dos tipos: ribosa y desoxirribosa. Se clasifica a los ácidos nucleicos como ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN).

**Años 40:** era notable que la cantidad de ADN en las células del organismo era constante, salvo en los espermatozoides y óvulos, que contenían la mitad.

**1944.** Oswald Avery identifica al ADN como el principio portador de la herencia.

**1953.** Crick y Watson descifran la estructura del ADN.

POR LEONARDO MOLEDO
Y FEDERICO KUKSO

Muchas son las siglas que el ciudadano común y corriente está acostumbrado a identificar y decodificar: FMI, BID, DGI, IVA, CER (debido a los avatares socieconómicos del país); otras parecen existir desde siempre (aunque desde ya, no es así): EE.UU., ONU, OTAN, UK, OEA, y en fin, algunas desaparecieron: URSS. Pero hay una en particular, vaciada de cualquier connotación política, cuya estructura en forma de doble hélice se volvió, desde la década del 50 para acá, un icono no sólo científico sino también cultural: el ADN (ácido desoxirribonucleico).

A decir verdad, el ADN y su estructura en forma de doble hélice siempre existieron (mejor dicho, siempre desde que existe lo que se considera "vida"), aunque lo que se desconocía hace cincuenta años era la precisa disposición espacial de la cadena de las nucleótidos (azúcares y bases) y fosfatos que la componen. En verdad, el interés por encontrar este *Santo Grial* de la biología no se saciaba sólo con el descubrimiento de la forma del ADN *per se*, sino con encontrar las respuestas a los interrogantes que esta misma forma encierra: cómo se guarda la información genética y cómo se transmiten estos datos de padres a hijos.

En realidad, el misterio de la herencia fue una persecución que duró casi cien años, desde Mendel (ver recuadro) pasando por las décadas en que se pensó que residía en las proteínas, hasta el 25 de abril de 1953 cuando el físico inglés Francis Crick (devenido biólogo) y el bioquímico estadounidense James Watson dieron a conocer al mundo la estructura del ADN en un breve y lacónico *paper* –apenas novecientas palabras, muchas de las cuales pueden leerse en la contratapa de esta entrega de **Futuro**– publicado en la revista *Nature*. El ADN de Watson y Crick, que estaban persiguiendo varios laboratorios del mundo, tenía la forma de una doble hélice, como una escalera enrollada sobre su eje de la que cuelgan en forma de escalones los nucleótidos (que sólo hay cuatro: adenina –A–, guanina –G–, timina –T– y citosina –C–, cuatro letras químicas que encierran el código de la vida, de todos los seres vivos, desde las bacterias hasta los elefantes).

LA FOTO MAS FAMOSA DE WATSON Y CRICK CON UN MODELO GIGANTESCO DE LA DOBLE HELICE.

El trabajo de Watson y Crick puso en marcha una revolución en la biología (y otras áreas del conocimiento) cuyos muy diversos frutos, desde la utilización del código genético para identificar a los hijos de los desaparecidos en la Argentina, hasta el Proyecto Genoma Humano, o los debates sobre la clonación, su ética y sus implicancias, están muy lejos de haberse cerrado. Y es que descifrar la estructura del ADN significa haber alcanzado un umbral básico y un nivel de generalidad que ponen en cuestión (y en muchos casos obligan a redefinir) conceptos tan estructurales como los de "vida" y ser "humano". Watson y Crick tomaron al toro por las hélices y establecieron un nuevo peldaño a partir del cual se construye **toda** la biología.

### HISTORIA DE DOS HELICES

Como cualquier historia, la del ADN tiene sus vueltas helicoidales. En la tarde del sábado 28 de febrero de 1953, un grupo de parroquianos del bar The Eagle, de Cambridge (Reino Unido), asistieron al anuncio de una primicia mundial: "Hemos encontrado el secreto de la vida", gritó Francis Crick mientras entraba al establecimiento. De entre todos los presentes, Watson era el único que comprendía la magnitud de tal declaración. Los demás siguieron bebiendo su cerveza, cuyas levaduras, casi cien años atrás, habían dado una de las primeras pistas sobre la existencia de la gran molécula de la vida, que tiene la notable capacidad de replicarse.

Para dar con ese "secreto" (muy bien guardado, por cierto), Watson y Crick habían luchado durante dos años con formas diversas y estructuras posibles del ADN. Que si era una hélice, que si tres, que si dos, que si las bases estaban en el medio o en la periferia, que si se apareaban bases iguales o complementarias... Ambos científicos se habían conocido en 1951 cuando Watson, recién doctorado en Zoología, pasó de ser un aficionado de la observación de aves a interesarse por la genética y de la Universidad de Indiana al Laboratorio Cavendish de Cambridge (el glorioso laboratorio de Rutherford). Allí se encontraron. Uno (Watson) tenía 24 años y el otro 35 (Crick) y sus chispazos de imaginación encajaron tan bien como lo harían después las tiras complementarias del ADN.

Tuvieron suerte, genio, y además fueron rápidos: no eran los únicos que andaban tras el rastro helicoidal: del otro lado del Atlántico, en el Instituto de Tecnología de California (Estados Unidos), el químico Linus Pauling corría detrás de la misma presa. Fue un verdadero maratón, o mejor dicho, cien metros llanos: todos sabían que el primero que diese con la verdadera forma en que fosfatos, azúcares y bases se enganchan unos con otros para darnos genes, herencia, proteínas y vida, se llevaría toda la gloria y ocuparía un lugar en la panoplia donde ya militaban gigantes como Linneo, Darwin, Mendel o Pasteur.

### JUNTANDO LAS PIEZAS

Watson y Crick se montaron a hombros de quienes habían dado cada uno de los pasos previos y armaron el rompecabezas: Alexander Todd había establecido la composición química del ADN; Erwin Chargaff había demostrado que en la molécula la cantidad total de purinas (adenina y guanina) es siempre igual a la de pirimidinas (citosina y timina); Rosalind Franklin (una verdadera heroína de esta historia) y Maurice Wilkins –en el King's College de Londres– habían desarrollado y afinado la técnica de cristalografía de rayos X, algo así como una radiografía de moléculas, con la que se consiguieron imágenes increíbles del ADN.

Watson y Crick pusieron manos a la obra. Literalmente, pues entonces no había grandes computadoras para calcular y probar distintas formas posibles del ADN (resulta raro hoy imaginarse un gran laboratorio sin computadoras, como resulta raro imaginarse un mundo sin ADN). Lo que había en cambio era lápiz, papel, tiza, pizarrón, trozos de cartón y metal, y varillas, con las que probaron una y otra vez cómo combinar fosfatos-azúcares-bases del código genético en diferentes formas y modelos que luego comparaban con las radiografías de Rosalind Franklin.

### ESA MUJER Y LA FOTOGRAFIA 51

Radiografías, radiografías del anhelado ADN. Una en especial llamó la atención del jefe de Franklin, Maurice Wilkins (con el que Franklin no se llevaba nada bien): la "Fotografía 51", que mostraba un patrón de dispersión en forma de X. Sin el consentimiento de la fisicoquímica, Wilkins le mostró la imagen a Watson cuando éste visitó el laboratorio. Y ahí, cuenta Watson en su libro *La doble hélice* (ver *Libros y publicaciones*) cayó la moneda: la Fotografía 51 era *la* pieza faltante que completaba el rompecabezas. Dos semanas más tarde James Watson y Francis Crick construyeron su celebrado modelo de doble hélice del ADN. Había empezado una nueva época y nacía la biología molecular.

Diez años después, como era natural, Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología "por sus descubrimientos concernientes a la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su significación en la transferencia de la información en los seres vivos", en 1962. Rosalind Franklin, que había pispeado la doble hélice y que jugó un papel crucial en el descubrimiento, no pudo saborear la gloria. Franklin había muerto cuatro años antes de cáncer ovárico, a los 37 años. Dicho sea de paso, en el histórico *paper*, el nombre de Franklin no aparece en un lugar prominente (aunque sí es mencionada en la parte de agradecimientos, una injusticia que evoca la cometida con Lise Meitner en relación con la fisión nuclear).

ADN, Watson y Crick, Crick y Watson. Al fin y al cabo, tal vez sea exagerado decir que la sigla no tiene connotaciones políticas: el impacto en el imaginario colectivo, las posibilidades de manipulación genética, las esperanzas de terapéuticas nuevas basadas en el código de la herencia, los dilemas éticos que se avizoran, enraízan en las novecientas palabras de aquel trabajo (y en el siglo de acumulación anterior, desde ya). Fue hace exactamente 50 años y un día. Porque **Futuro** no sale los viernes.

## CURIOSIDADES DEL ADN

◆ El ADN contiene más información en un centímetro cúbico que un millón de millones de compact discs.

◆ El ADN puede preservarse durante mucho tiempo: las muestras más antiguas encontradas hasta el momento corresponden a plantas, mamuts y otros animales siberianos de hace 400 mil años.

◆ Científicos israelíes construyeron una computadora con ADN tan diminuta que un millón de ellas podría caber en un tubo de ensayo y realizar 1000 millones de operaciones por segundo con un 99,8 por ciento de precisión.

En vez de utilizar cifras y fórmulas para resolver un problema, las operaciones de entrada y salida de datos, así como los programas de la microscópica computadora, están formados por moléculas de ADN que almacenan y procesan la información codificada en organismos vivos.

◆ Casi el 95 por ciento del ADN no tiene función aparente: es lo que se llama ADN basura. Sólo un 20 por ciento aporta la información necesaria para la vida.

◆ La mayor parte de esta "basura genética" está compuesta por residuos de virus y transposones (segmentos de ADN especializados en moverse de un cromosoma a otro) inactivados hace más de 40 millones de años.

◆ El ADN del ser humano es similar en un 99 por ciento al del chimpancé.

◆ La doble hélice del ADN gira a la derecha.

◆ A una persona le tomaría 50 años, tipeando 60 palabras por minuto, ocho horas al día, escribir todo el genoma humano.

AVERY, EL ADN COMO FACTOR HEREDITARIO.

◆ Se han identificado alrededor de 35.000 genes en el ser humano. Antes se creía que tenía 100.000.

◆ Los tiburones y las ratas tienen tanto ADN como el hombre.

◆ Los humanos sólo tienen el doble de genes que la mosca del vinagre.

◆ Cebollas y tulipanes tienen más material genético por célula que el ser humano.

◆ Cada célula humana tiene dos metros de ADN (si la molécula se desenrollase).

◆ Como cada ser humano tiene un promedio de 75 billones de células ($75 \times 10^{12}$), todo el ADN del cuerpo unido da 150 billones de metros ($150 \times 10^{12}$), suficiente ADN para ir ida y vuelta al sol 500 veces (la distancia de la Tierra a la estrella es de 150 millones de kilómetros).

◆ El radio de la doble hélice es de 1 nanómetro (una millonésima de milímetro). La distancia entre pares-bases es de 0,34 nanómetro.

## DE LA CAIDA DE CONSTANTINOPLA AL ADN

# El inicio de una nueva era

POR HECTOR TORRES *

La humanidad se mueve históricamente fijando hitos. Uno de ellos es el derrumbe del Imperio Romano de Oriente con la caída de Constantinopla en poder de los turcos. La fecha en que ocurrió, el 29 de mayo de 1453, marcó la finalización de la Edad Media y el comienzo del Renacimiento. Artes y ciencias, venidas de la antigüedad y propiedad de muy pocos iban camino de incorporarse a la cultura de la sociedad en su totalidad.

Gunther Stent, genial microbiólogo y condiscípulo de Watson es quien señala que entre este histórico evento y la publicación por parte de James D. Watson y Francis Crick del trabajo sobre "La estructura molecular de los ácidos nucleicos" ("Molecular Structure of Nucleic Acids") median casi exactamente 500 años. Este trabajo se publicó en la revista *Nature* el 25 de abril de 1953. Por su significado –describe ni más ni menos que el modelo para la estructura de la molécula del ácido desoxiribonucleico (DNA en inglés o ADN en castellano)– la publicación fijó, para la humanidad en general y para el conocimiento científico en particular, un nuevo hito: la dilucidación de la estructura del material que constituye los genes. También marcó la maduración repentina de una nueva ciencia, la biología molecular. Desde entonces los genes y su material constitutivo dejaron de ser un misterio insondable.

### LAS BASES DE LA FELICIDAD

El modelo de Watson y Crick permitió por un lado explicar cómo, en sus dos cadenas dispuestas en sentido helicoidal y con sentidos opuestos, se incluye el contenido informativo de cada gen, escrito muy simplemente con cuatro letras (químicamente denominadas "bases"), A, T, C, y G. Como ambas cadenas forman una estructura estable a través de puentes entre una A en una cadena con una T en la otra y similarmente entre una G en una con una C en la otra, resulta que ambas son entre sí "complementarias". Esto es, de la secuencia de As, Ts, Gs y Cs de una es posible inferir la secuencia de la otra.

A partir de ello fue entonces posible entender el mecanismo básico de duplicación del ADN. Fenómeno conocido como "replicación" y que precede a la división de una célula en dos células hijas. En este proceso y en una doble cadena ("dúplex") de ADN paterno, cada cadena "paterna" sirve de molde para la síntesis de una cadena "hija". De tal manera, y como resultado de la replicación se generan dos dúplex hijos, cada uno portador de una cadena paterna y una cadena hija. Este modelo de replicación, denominado "semiconservado" fue probado experimentalmente por Matthew Meselson y Franklin W. Stahl, cinco años después de la aparición del famoso *paper*.



El mecanismo enzimático que da lugar a la replicación de un dúplex es complejo y ha demandado varias décadas para su dilucidación. Aún hoy quedan puntos oscuros sin resolver. Previo a la síntesis de las cadenas "hijas", las dos cadenas "padres" deben separarse para ulteriormente desenrollarse. Finalmente ocurre la síntesis por adición sucesiva de "bases", siempre en la misma dirección. Como en todo dúplex de ADN las cadenas corren en sentidos opuestos, resulta que la síntesis de las cadenas hijas debe necesariamente operar también en sentido opuesto. Sorprendentemente esto motiva que en la replicación una de las cadenas se haga continuamente y sin solución de continuidad, mientras que para la otra la síntesis opere a "saltitos", generando fragmentos separados que luego necesariamente deben "ligarse".

### MUTACIONES

Otro de los puntos que el modelo pudo aclarar es la naturaleza de las mutaciones de los genes. Estas mutaciones pueden tener lugar en sitios del ADN sin importancia o pueden afectar drásticamente la actividad del producto de un gen, originando en el hombre, por ejemplo, enfermedades genéticas gravísimas o simplemente causando el cáncer.

¿Qué es una mutación? Es simplemente un cambio en la secuencia de bases del ADN. Por efecto de compuestos químicos cancerígenos o por el efecto de radiaciones (rayos X, radiactividad, etcétera), una base es cambiada por otra o pueden agregarse una o más bases o alternativamente pueden eliminarse una o más bases. Esto es precisamente lo que también ocurre en el cáncer. En los fumadores, los compuestos cancerígenos del humo del cigarrillo agreden permanentemente el endotelio de los bronquios causando mutaciones que si no son reparadas por las células terminan determinando la aparición de tumores malignos.

Hoy la historia continúa. El Proyecto Genoma Humano y la dilucidación completa de su estructura no sería posible sin la comprensión del Modelo de Watson y Crick. Un trabajo científico, publicado hace cincuenta años y de un contenido simplísimo, cambió de raíz la manera de ver a las ciencias de la vida. Una nueva era comenzó: la era del conocimiento científico a nivel de los pueblos. Fue como el comienzo del Renacimiento a partir de Constantinopla. Esperemos que esta nueva era también nos traiga la paz.

* *Biólogo molecular y director del INGEBI (Instituto de Investigación en Ingeniería Genética y Biología Molecular), Conicet y Facultad de Ciencias Exactas, UBA.*

## LA UNIDAD DE HERENCIA ANTES DE 1953

# La prehistoria del gen

POR L. M. Y MARTÍN DE AMBROSIO

"No hay que pedirle peras al olmo." Que este refrán –autoevidente como todo dicho popular– pudiera refrendarse de modo científico fue algo que recién se logró durante el siglo XX. Y apenas es una exageración señalar que la biología molecular, al desmenuzar los mecanismos de la herencia, obtuvo su más rotundo éxito al permitir que el viejo refrán pudiera interpretarse y aplicarse correctamente.

Pero las verdades antiguas como el mundo muy rara vez son simples. Un hecho tan sencillo como que un rasgo hereditario aparezca de pronto, salteándose una generación, o que los seres vivos nazcan suficientemente programados como para su subsistencia, o el asunto –al fin y al cabo, no tan obvio– de que de los seres humanos nacen seres humanos, de los almendros, almendros, y nunca al revés, responde a un profundo, delicado, exquisito y complejo mecanismo, que permaneció en el misterio hasta hace exactamente 50 años.

### EN EL JARDIN DEL MONASTERIO

Todo empezó en el apacible y austríaco monasterio de Brunn (hoy República Checa) en el cual, a partir de 1857 y durante ocho años, el monje agustiniano Gregorio Mendel, versado en estadísticas y ciencias naturales, se dedicó pacientemente al cultivo de arvejas, estudiando con cuidado la manera en que las características pasaban de una generación a otra. Mendel observó que los rasgos se transmitían sin mezclarse: de la combinación de plantas enanas y gigantes, no resultaba una de talla intermedia, sino que adoptaban o una característica o la otra. Si los caracteres no se mezclan, como ocurre con dos colores diferentes al combinar pinturas, quiere decir que algo transporta esos caracteres y se ocupa de conservar su identidad. Y si un rasgo reaparece al cabo de una generación, quiere decir que algo, también, se ocupó de mantenerlo guardado y de preservarlo para la generación siguiente. "Algo", que Mendel llamó. "factor genético" y que estaba escondido en las semillas o en las plantas, o en las células que forman los seres vivos. ¿Pero qué es ese "algo"?, se preguntó Mendel. Nadie (y Mendel menos) pudo imaginarse que la respuesta sería uno de los descubrimientos capitales de la historia de la ciencia.

En 1865, Mendel presentó sus resultados de 8 años de investigación en una reunión de la Sociedad Natural de Brunn a una audiencia de científicos. Según consta en los registros de la charla no hubo una sola pregunta. Aquellos científicos estaban apurados por discutir el tema caliente del día: un librejo titulado *El origen de las especies* de un tal Charles Darwin. Al año siguiente el artículo se publicó en la revista de la Sociedad. No hubo más repercusión.

Para colmo, Mendel le mandó su artículo a un botánico famoso de la época (Karl Naegeli), quien le recomendó experimentar con la planta "oreja de ratón", en la que no funcionó ninguna de sus leyes. (Después se supo que esta planta es "apógama", es decir que se reproduce sin fertilización, sin entrecruzamiento de genes de distintos genomas.) Y por si su desgracia fuera poca lo eligieron en 1868 como abad de su monasterio, por lo que fue absorbido por tareas administrativas y ya no pudo seguir investigando. Murió olvidado en 1884.

### DESPUES DE MENDEL

Lo más interesante del asunto es que, más o menos por la misma época, el bioquímico suizo Miescher aislaba una sustancia compleja y, en apariencia, sin porvenir: el ácido desoxirribonucleico (ADN), una de las moléculas más grandes y complicadas de los organismos vivos. Ambos hallazgos, llegado el momento, formarían una combinación explosiva.

En el año 1900, el botánico holandés De Vries, redescubrió los trabajos de Mendel y las leyes de la herencia, desde entonces conocidas como "Leyes de Mendel". Así, quedó establecido que los rasgos biológicos se transmiten en forma discreta: "algo" se encarga de cumplir el papel de portador del rasgo, y de transmitirlo de padres a hijos. En 1909, el botánico danés Johansen decidió que usar la palabra "algo" para designar a los portadores de la herencia era bastante incómodo, y propuso llamarlos "genes". Y –aunque tiene en Sutton y Bateson posibles coinventores– su denominación haría historia.

### A LA CAZA DE LOS GENES

Por entonces los genes eran "teóricos", meras entidades abstractas, aunque todas las pistas biológicas apuntaban a que existían, realmente, en el núcleo de las células. Sin embargo, la verdadera naturaleza de los genes permaneció en el misterio hasta que en 1944 el médico canadiense Oswald Theodore Avery logró alterar los mecanismos hereditarios perturbando una sustancia que hasta entonces parecía sólo un condimento de poca importancia en el cóctel celular, y que era justamente el ácido desoxirribonucleico, descubierto por Miescher. A partir de los experimentos de Avery, se pudo demostrar que tal ácido (ADN) era el vehículo que transportaba la herencia. El misterio quedó resuelto: los genes de Mendel, De Vries y Johansen no son más (ni menos) que pedazos de ADN alojados en el núcleo de las células. La genética y el ADN se estrecharon en un abrazo que Abelardo y Eloísa, Tristán e Isolda, Romeo y Julieta –o cualquier pareja de amantes anónimos– hubieran envidiado y del cual nació la biología molecular. La humanidad entera debió rendirse: los genes son ADN, el ADN es un collar de genes que transporta la información necesaria para que la vida funcione, siga y prolifere, crezca y se multiplique. En un sentido fundamental, somos el resultado de ingeniosas y prolijas manipulaciones químicas dirigidas por los genes engarzados en el ADN. Y la pregunta que turbó el sueño de tantos filósofos, ¿qué somos?, comenzó a responderse científicamente: somos ADN, genes, nada más. El camino hacia la biotecnología y la ingeniería genética estaba abierto.





MODELO GIGANTESCO DE LA DOBLE HELICE.

de Indiana al Laboratorio Cavendish de Cambridge (el glorioso laboratorio de Rutherford). Allí se encontraron. Uno (Watson) tenía 24 años y el otro 35 (Crick) y sus chispazos de imaginación encajaron tan bien como lo harían después las tiras complementarias del ADN.

Tuvieron suerte, genio, y además fueron rápidos: no eran los únicos que andaban tras el rastro helicoidal: del otro lado del Atlántico, en el Instituto de Tecnología de California (Estados Unidos), el químico Linus Pauling corría detrás de la misma presa. Fue un verdadero maratón, o mejor dicho, cien metros llanos: todos sabían que el primero que diese con la verdadera forma en que fosfatos, azúcares y bases se enganchan unos con otros para darnos genes, herencia, proteínas y vida, se llevaría toda la gloria y ocuparía un lugar en la panoplia donde ya militaban gigantes como Linneo, Darwin, Mendel o Pasteur.

**JUNTANDO LAS PIEZAS**

Watson y Crick se montaron a hombros de quienes habían dado cada uno de los pasos previos y armaron el rompecabezas: Alexander Todd había establecido la composición química del ADN; Erwin Chargaff había demostrado que en la molécula la cantidad total de purinas (adenina y guanina) es siempre igual a la de pirimidinas (citosina y timina); Rosalind Franklin (una verdadera heroína de esta historia) y Maurice Wilkins –en el King's College de Londres– habían desarrollado y afinado la técnica de cristalografía de rayos X, algo así como una radiografía de moléculas, con la que se consiguieron imágenes increíbles del ADN.

Watson y Crick pusieron manos a la obra. Literalmente, pues entonces no había grandes computadoras para calcular y probar distintas formas posibles del ADN (resulta raro hoy imaginarse un gran laboratorio sin computadoras, como resulta raro imaginarse un mundo sin ADN). Lo que había en cambio era lápiz, papel, tiza, pizarrón, trozos de cartón y metal, y varillas, con las que probaron una y otra vez cómo combinar fosfatos-azúcares-bases del código genético en diferentes formas y modelos que luego comparaban con las radiografías de Rosalind Franklin.

**ESA MUJER Y LA FOTOGRAFIA 51**

Radiografías, radiografías del anhelado ADN. Una en especial llamó la atención del jefe de Franklin, Maurice Wilkins (con el que Franklin no se llevaba nada bien): la "Fotografía 51", que mostraba un patrón de dispersión en forma de X. Sin el consentimiento de la fisicoquímica, Wilkins le mostró la imagen a Watson cuando éste visitó el laboratorio. Y ahí, cuenta Watson en su libro *La doble hélice* (ver *Libros y publicaciones*) cayó la moneda: la Fotografía 51 era *la* pieza faltante que completaba el rompecabezas. Dos semanas más tarde James Watson y Francis Crick construyeron su celebrado modelo de doble hélice del ADN. Había empezado una nueva época y nacía la biología molecular.

Diez años después, como era natural, Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología "por sus descubrimientos concernientes a la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su significación en la transferencia de la información en los seres vivos", en 1962. Rosalind Franklin, que había pispeado la doble hélice y que jugó un papel crucial en el descubrimiento, no pudo saborear la gloria. Franklin había muerto cuatro años antes de cáncer ovárico, a los 37 años. Dicho sea de paso, en el histórico *paper*, el nombre de Franklin no aparece en un lugar prominente (aunque sí es mencionada en la parte de agradecimientos, una injusticia que evoca la cometida con Lise Meitner en relación con la fisión nuclear).

ADN, Watson y Crick, Crick y Watson. Al fin y al cabo, tal vez sea exagerado decir que la sigla no tiene connotaciones políticas: el impacto en el imaginario colectivo, las posibilidades de manipulación genética, las esperanzas de terapéuticas nuevas basadas en el código de la herencia, los dilemas éticos que se avizoran, enraízan en las novecientas palabras de aquel trabajo (y en el siglo de acumulación anterior, desde ya). Fue hace exactamente 50 años y un día. Porque **Futuro** no sale los viernes.

## CURIOSIDADES DEL ADN

◆ El ADN contiene más información en un centímetro cúbico que un millón de millones de compact discs.
◆ El ADN puede preservarse durante mucho tiempo: las muestras más antiguas encontradas hasta el momento corresponden a plantas, mamuts y otros animales siberianos de hace 400 mil años.
◆ Científicos israelíes construyeron una computadora con ADN tan diminuta que un millón de ellas podría caber en un tubo de ensayo y realizar 1000 millones de operaciones por segundo con un 99,8 por ciento de precisión.
En vez de utilizar cifras y fórmulas para resolver un problema, las operaciones de entrada y salida de datos, así como los programas de la microscópica computadora, están formados por moléculas de ADN que almacenan y procesan la información codificada en organismos vivos.
◆ Casi el 95 por ciento del ADN no tiene función aparente: es lo que se llama ADN basura. Sólo un 20 por ciento aporta la información necesaria para la vida.
◆ La mayor parte de esta "basura genética" está compuesta por residuos de virus y transposones (segmentos de ADN especializados en moverse de un cromosoma a otro) inactivados hace más de 40 millones de años.
◆ El ADN del ser humano es similar en un 99 por ciento al del chimpancé.
◆ La doble hélice del ADN gira a la derecha.
◆ A una persona le tomaría 50 años, tipeando 60 palabras por minuto, ocho horas al día, escribir todo el genoma humano.



AVERY, EL ADN COMO FACTOR HEREDITARIO.

◆ Se han identificado alrededor de 35.000 genes en el ser humano. Antes se creía que tenía 100.000.
◆ Los tiburones y las ratas tienen tanto ADN como el hombre.
◆ Los humanos sólo tienen el doble de genes que la mosca del vinagre.
◆ Cebollas y tulipanes tienen más material genético por célula que el ser humano.
◆ Cada célula humana tiene dos metros de ADN (si la molécula se desenrollase).
◆ Como cada ser humano tiene un promedio de 75 billones de células ($75x10^{12}$), todo el ADN del cuerpo unido da 150 billones de metros ($150 \times 10^{12}$), suficiente ADN para ir ida y vuelta al sol 500 veces (la distancia de la Tierra a la estrella es de 150 millones de kilómetros).
◆ El radio de la doble hélice es de 1 nanómetro (una millonésima de milímetro). La distancia entre pares-bases es de 0,34 nanómetro.

## LA UNIDAD DE HERENCIA ANTES DE 1953

POR L. M. Y MARTÍN DE AMBROSIO

# La prehistoria del gen

"No hay que pedirle peras al olmo." Que este refrán –autoevidente como todo dicho popular– pudiera refrendarse de modo científico fue algo que recién se logró durante el siglo XX. Y apenas es una exageración señalar que la biología molecular, al desmenuzar los mecanismos de la herencia, obtuvo su más rotundo éxito al permitir que el viejo refrán pudiera interpretarse y aplicarse correctamente.

Pero las verdades antiguas como el mundo muy rara vez son simples. Un hecho tan sencillo como que un rasgo hereditario aparezca de pronto, salteándose una generación, o que los seres vivos nazcan suficientemente programados como para su subsistencia, o el asunto –al fin y al cabo, no tan obvio– de que de los seres humanos nacen seres humanos, de los almendros, almendros, y nunca al revés, responde a un profundo, delicado, exquisito y complejo mecanismo, que permaneció en el misterio hasta hace exactamente 50 años.

**EN EL JARDIN DEL MONASTERIO**

Todo empezó en el apacible y austríaco monasterio de Brunn (hoy República Checa) en el cual, a partir de 1857 y durante ocho años, el monje agustiniano Gregorio Mendel, versado en estadísticas y ciencias naturales, se dedicó pacientemente al cultivo de arvejas, estudiando con cuidado la manera en que las características pasaban de una generación a otra. Mendel observó que los rasgos se transmitían sin mezclarse: de la combinación de plantas enanas y gigantes, no resultaba una de talla intermedia, sino que adoptaban o una característica o la otra. Si los caracteres no se mezclan, como ocurre con dos colores diferentes al combinar pinturas, quiere decir que algo transporta esos caracteres y se ocupa de conservar su identidad. Y si un rasgo reaparece al cabo de una generación, quiere decir que algo, también, se ocupó de mantenerlo guardado y de preservarlo para la generación siguiente. "Algo", que Mendel llamó "factor genético" y que estaba escondido en las semillas o en las plantas, o en las células que forman los seres vivos. ¿Pero qué es ese "algo"?, se preguntó Mendel. Nadie (y Mendel menos) pudo imaginarse que la respuesta sería uno de los descubrimientos capitales de la historia de la ciencia.

En 1865, Mendel presentó sus resultados de 8 años de investigación en una reunión de la Sociedad Natural de Brunn a una audiencia de científicos. Según consta en los registros de la charla no hubo una sola pregunta. Aquellos científicos estaban apurados por discutir el tema caliente del día: un librejo titulado *El origen de las especies* de un tal Charles Darwin. Al año siguiente el artículo se publicó en la revista de la Sociedad. No hubo más repercusión.

Para colmo, Mendel le mandó su artículo a un botánico famoso de la época (Karl Naegeli), quien le recomendó experimentar con la planta "oreja de ratón", en la que no funcionó ninguna de sus leyes. (Después se supo que esta planta es "apógama", es decir que se reproduce sin fertilización, sin entrecruzamiento de genes de distintos genomas.) Y por si su desgracia fuera poca lo eligieron en 1868 como abad de su monasterio, por lo que fue absorbido por tareas administrativas y ya no pudo seguir investigando. Murió olvidado en 1884.

**DESPUES DE MENDEL**

Lo más interesante del asunto es que, más o menos por la misma época, el bioquímico suizo Miescher aislaba una sustancia compleja y, en apariencia, sin porvenir: el ácido desoxirribonucleico (ADN), una de las moléculas más grandes y complicadas de los organismos vivos. Ambos hallazgos, llegado el momento, formarían una combinación explosiva.

En el año 1900, el botánico holandés De Vries, redescubrió los trabajos de Mendel y las leyes de la herencia, desde entonces conocidas como "Leyes de Mendel". Así, quedó establecido que los rasgos biológicos se transmiten en forma discreta: "algo" se encarga de cumplir el papel de portador del rasgo, y de transmitirlo de padres a hijos. En 1909, el botánico danés Johansen decidió que usar la palabra "algo" para designar a los portadores de la herencia era bastante incómodo, y propuso llamarlos "genes". Y –aunque tiene en Sutton y Bateson posibles coinventores– su denominación haría historia.

**A LA CAZA DE LOS GENES**

Por entonces los genes eran "teóricos", meras entidades abstractas, aunque todas las pistas biológicas apuntaban a que existían, realmente, en el núcleo de las células. Sin embargo, la verdadera naturaleza de los genes permaneció en el misterio hasta que en 1944 el médico canadiense Oswald Theodore Avery logró alterar los mecanismos hereditarios perturbando una sustancia que hasta entonces parecía sólo un condimento de poca importancia en el cóctel celular, y que era justamente el ácido desoxirribonucleico, descubierto por Miescher. A partir de los experimentos de Avery, se pudo demostrar que tal ácido (ADN) era el vehículo que transportaba la herencia. El misterio quedó resuelto: los genes de Mendel, De Vries y Johansen no son más (ni menos) que pedazos de ADN alojados en el núcleo de las células. La genética y el ADN se estrecharon en un abrazo que Abelardo y Eloísa, Tristán e Isolda, Romeo y Julieta –o cualquier pareja de amantes anónimos– hubieran envidiado y del cual nació la biología molecular. La humanidad entera debió rendirse: los genes son ADN, el ADN es un collar de genes que transporta la información necesaria para que la vida funcione, siga y prolifere, crezca y se multiplique. En un sentido fundamental, somos el resultado de ingeniosas y prolijas manipulaciones químicas dirigidas por los genes engarzados en el ADN. Y la pregunta que turbó el sueño de tantos filósofos, ¿qué somos?, comenzó a responderse científicamente: somos ADN, genes, nada más. El camino hacia la biotecnología y la ingeniería genética estaba abierto.

## LIBROS Y PUBLICACIONES

**LA DOBLE HELICE**
***James Dewey Watson***
Alianza Editorial, 206 páginas




Quienquiera que esté interesado en la historia del ADN, no puede menos que leer *La doble hélice*, de James Watson, delicioso librito que relata la trastienda del gran descubrimiento, y la aguda descripción del funcionamiento del mundillo científico, con sus mezquindades, sus competencias (no siempre limpias) por los premios, las becas, los fondos, la vida social y el resto de las recompensas simbólicas que a veces son el motor del desarrollo científico tanto como la curiosidad. "No podía uno ser un buen científico sin comprender que, en contraste con la concepción popular sostenida por los periódicos y las madres de los científicos, buen número de ellos no sólo son obtusos y de mentalidad estrecha, sino simplemente estúpidos." La frase, casi en las primeras páginas, da una buena idea del tono general del libro.

En *La doble hélice*, Watson se retrata a sí mismo y a Crick, junto a otros personajes de esta historia, como Maurice Wilkins, discutiendo, yendo y viniendo del laboratorio, al pub, negándose a proporcionarse datos mutuamente, tratando de ganarle una carrera por el Premio Nobel a Linus Pauling –y lográndolo– para estar asociados para siempre a uno de los grandes hitos de la historia de la ciencia.

Vale la pena citar las palabras finales que Watson dedica a Rosalind Franklin:

"En 1958, Rosalind Franklin murió a la temprana edad de 37 años y quiero decir algo aquí acerca de sus realizaciones. La determinación de las formas A y B del ADN habrían bastado para establecer su reputación, pero mejor aún fue su demostración, en 1952, de que los grupos fosfato debían estar en la periferia de la molécula de ADN. (...) comprendimos con varios años de retraso las luchas que debe arrostrar la mujer inteligente para ser aceptada en un mundo científico que, a menudo, considera a las mujeres como meras distracciones del trabajo reflexivo serio. El valor y la integridad ejemplares de Rosalind quedaron de manifiesto cuando, sabiendo que estaba mortalmente enferma, siguió trabajando intensamente hasta semanas antes de su muerte."

El libro de Watson –publicado originalmente a 15 años del descubrimiento y, como se comprende, de gran actualidad– abarca un período de tres años ("cuando muchos creían aún que los genes eran una forma especial de proteínas"), desde el momento en que Watson llega a Cambridge con una beca para estudiar bacteriófagos (que él consigue forzar para dedicarse casi clandestinamente al ADN), hasta el momento del triunfo final cuando el modelo de la doble hélice estuvo erguido en su soporte de metal. "En la semana siguiente empezaron a ser distribuidos los borradores del artículo, que fue enviado a Maurice Wilkins y Rosy Franklin para que lo comentaran. A fin de marzo, la versión definitiva estaba lista Fue fácil persuadir a mi hermana de que lo mecanografiara, el artículo de novecientas palabras, pues le dijimos que estaba participando en el acontecimiento quizá más importante en el mundo de la biología desde *El origen de las especies* de Darwin. El miércoles 2 de abril salió con destino a los editores de *Nature*."

El 25 se publicaba. Y la biología daba un paso definitivo. ***L.M.***



EL PAPER QUE REVOLUCIONO LA BIOLOGIA

# La estructura molecular de los ácidos nucleicos

JAMES WATSON Y FRANCIS CRICK
*(1953) Nature, 171, 737-8*

En apenas 900 palabras (una carilla), el físico Francis Crick y el bioquímico James Watson dieron a conocer al mundo que la forma de la molécula de la vida, el ADN, era una doble hélice. **Futuro** ofrece una versión en español.

Queremos proponer una estructura para la sal del ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta estructura posee unas características nuevas que tienen un considerable interés biológico.

Pauling y Corey ya propusieron una estructura para el ácido nucleico. Nos ofrecieron amablemente su artículo antes de publicarlo. Su modelo consistía en tres cadenas alternadas que formaban una estructura común, cuyos grupos fosfatos estaban situados cerca del eje de simetría de la estructura y las bases estaban dirigidas hacia el exterior. En nuestra opinión esta estructura es insatisfactoria (...). Faser también ha sugerido una estructura de tres cadenas (...). La estructura descrita de esta forma no queda claramente definida y por esta razón no la comentaremos.

Queremos avanzar una estructura radicalmente distinta para la sal del ácido desoxirribonucleico. Esta estructura posee dos cadenas helicoidales cada una de ellas enrollada alrededor del mismo eje (véase diagrama). Hemos hecho las suposiciones químicas normales. (...)

Ambas cadenas son hélices que giran hacia la derecha, pero debido al eje de simetría de 180 las secuencias de los átomos en las dos cadenas van en direcciones opuestas (...) las bases están en el interior de la hélice y los fosfatos en el exterior. (...) Ya que los fosfatos están situados hacia el exterior, son fácilmente accesibles para los cationes.

Esta estructura es abierta, y su contenido en agua es bastante elevado.

(...) La característica nueva de esta estructura es la forma en que las dos cadenas se mantienen unidas (...) Las bases se unen de a pares, una base de una cadena establece un enlace de hidrógeno con otra base de la otra cadena, de modo que las dos están situadas una al lado de otra y tienen las mismas coordenadas. (...)

Los datos de rayos X publicados hasta ahora sobre el ácido desoxirribonucleico son insuficientes para poder establecer una comprobación rigurosa de nuestra estructura. Por lo que podemos decir hasta ahora, es más o menos compatible con los datos experimentales, pero debe considerarse como no probada hasta que se pueda verificar con resultados más exactos. Algunos de ellos se dan en las comunicaciones siguientes. Nosotros no conocíamos los detalles de los resultados presentados allí cuando ideamos nuestra estructura, que se basa principalmente, aunque no del todo, en datos experimentales publicados y argumentos estereoquímicos.

No se nos escapa el hecho de que el apareamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia para el material genético.

(...) Hemos recibido un gran estímulo de los resultados experimentales no publicados y de las ideas del Dr. M.H.F. Wilkins y del Dr. R.E. Franklin y sus colaboradores del King's College de Londres. Uno de nosotros (J.D.W.) ha disfrutado de una beca de la Fundación Nacional para la Poliomielitis.

No. 4356 April 25, 1953 NATURE 737

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

UN FACSIMIL DEL FAMOSO PAPER DE WATSON Y CRICK.

## FINAL DE JUEGO / CORREO DE LECTORES

**Donde, como no podía ser de otra manera, se hace la última referencia al ADN y se plantea un enigma con hélices**

POR LEONARDO MOLEDO

–Todo un número dedicado al ADN –dijo el Comisario Inspector, mirando fijamente hacia las ventanas–, me parece muy bien. Medio siglo es medio siglo.

–50 años y un día –ajustó Kuhn–. Lo que me parece que falta es una pista sobre cómo funciona el ADN.

–Ah –dijo el Comisario Inspector–. Cincuenta años después eso es muy fácil. Veamos: la doble hélice tiene, por así decirlo, una estructura portante compuesta de fosfatos y azúcares, y "escalones" formados por bases insertadas en ella. Hay cuatro bases: A (adenina), G (guanina), C (citosina) y T (timina). Con esas cuatro letras químicas se escriben, en código, todos los rasgos de la herencia, del mismo modo que con un punto y una raya se escribe, en código Morse, la frase que uno quiere.

–Bueno –dijo Kuhn–. Pero hace falta aclarar qué codifica ese código.

–Codifica proteínas –dijo el Comisario Inspector–. Mediante un proceso complejo y fascinante (el ADN se transcribe en ARN, luego el ARN es "leído" en ciertos orgánulos de la célula), el ADN pone en marcha una cadena química que permite la fabricación de proteínas, que a su vez se encargan de las tareas biológicas cotidianas.

–También hay que señalar que el ADN tiene la notable propiedad de replicarse –dijo Kuhn, sentándose–. En fin, me siento como un apuntador.

–Efectivamente –dijo el Comisario Inspector–. La doble hélice de ADN puede, a partir de las sustancias del núcleo, fabricar copias de sí misma. El proceso es más o menos así: *la doble hélice se abre*, y cada una de las dos cadenas genera una cadena complementaria, como si rellenara los huecos que le faltan, y hete aquí que se obtiene una nueva doble hélice completa, con toda y la misma información genética, lista para funcionar. ¿Qué más?



*GALACIDALACIDESOXIRIBONUCLEICACID,* DE SALVADOR DALI (1962-63).

–Una interesante pregunta –dijo Kuhn–: ¿El ADN está vivo?

–La respuesta nos llevaría horas –dijo el Comisario Inspector–, pero yo no tengo inconveniente.

–El enigma, vayamos al enigma –dijo Kuhn–. Con esta historia del ADN estamos ajustadísimos.

–Bueno –dijo obediente el Comisario Inspector–. Tengo 6 trozos de una cadena en forma de hélice (qué se le va a hacer, estamos en ambiente) y quiero hacer una cadena única. Un biólogo (qué le vamos a hacer) me cobra 400 pesos por soldar un eslabón y 100 pesos por cortarlo. ¿Por cuánto dinero puedo tener la hélice completa?

**¿Qué piensan nuestros lectores? ¿Cuánto costará?**

### Correo de Lectores

**RESPUESTA AL ENIGMA**

Paula Albarracín conoció al que habría de ser su esposo cuando tenía 5 años y él 15. El 29 de febrero de 1896, ella tenía 15 años y su esposo 25; cuando ella llegara a los 45 él tendría 55, de donde los años de ambos sumarían 100. Como los años finales de cada siglo sólo son bisiestos si resultan divisibles por 400, el bisiesto que seguía al de 1896 era recién el de 1904. Así el 29 de febrero de 1904 el esposo tendría 33 años.

**Alberto De Renzis**